Genética de populações

1 gene - 2 alelos

Premissas:

- Δ's que acasalam s/ preferência
- Não têm sobrev ou rep diferencial - não tem S N
- Δ's ñ migram
- Pops mto grandes
- Não há mutações
- Não há sobreposição de gerações

Modelo de Hardy e Weinberg (HW)

N Δ's ~ 2N alelos (diplóides)   A, a   Genótipos $\begin{cases} AA \\ Aa \\ aa \end{cases}$

f_{AA} = freq de Δ's c/ genótipo AA
f_{Aa} = " " " " " Aa
f_{aa} = " " " " " aa

$$f_{AA} + f_{Aa} + f_{aa} = 1$$

p = freq do alelo A
q = " " " a

$$p + q = 1$$

$$p = \frac{2\cancel{N} f_{AA} + \cancel{N} f_{Aa}}{2\cancel{N}} = f_{AA} + \frac{1}{2} f_{Aa}$$

$$q = \frac{2N f_{aa} + N f_{Aa}}{2N} = f_{aa} + \frac{1}{2} f_{Aa}$$

Acasalamento	freq acasalamento	frações dos genotipos dos filhos			contribuições na proxima geração		
		AA	Aa	aa	AA	Aa	aa
AA x AA	f_{AA}^2	1	0	0	f_{AA}^2	0	0
AA x Aa	$2f_{AA}f_{Aa}$	1/2	1/2	0	$f_{AA}f_{Aa}$	$f_{AA}f_{Aa}$	0
AA x aa	$2f_{AA}f_{aa}$	0	1	0	0	$2f_{AA}f_{aa}$	0
Aa x Aa	f_{Aa}^2	1/4	1/2	1/4	$f_{Aa}^2/4$	$f_{Aa}^2/2$	$f_{Aa}^2/4$
Aa x aa	$2f_{Aa}f_{aa}$	0	1/2	1/2	0	$f_{Aa}f_{aa}$	$f_{Aa}f_{aa}$
aa x aa	f_{aa}^2	0	0	1	0	0	f_{aa}^2

Na proxima geração:

$$(a+b)^2 = a^2 + 2ab + b^2$$

$$f_{AA}' = f_{AA}^2 + f_{AA} f_{Aa} + \frac{f_{Aa}^2}{4}$$

$$\parallel$$

$$f_{AA}(t+1) = f_{AA}^2 + 2\,\frac{1}{2} f_{AA} f_{Aa} + \left(\frac{1}{2} f_{Aa}\right)^2$$

$$= \underbrace{\left(f_{AA} + \frac{1}{2} f_{Aa}\right)}_{p}^2 = p^2$$

freq de A's AA na proxima geração depende apenas da freq alélica inicial de A

$$f'_{Aa} = f_{AA} f_{Aa} + 2 f_{AA} f_{aa} + \frac{f_{Aa}^2}{2} + f_{Aa} f_{aa} =$$

$$= f_{AA}(\underbrace{f_{Aa} + 2 f_{aa}}_{2q}) + f_{Aa}\left(\underbrace{\frac{f_{Aa}}{2} + f_{aa}}_{q}\right) =$$

$$= q(2 f_{AA} + f_{Aa})$$

$$= q(2p) = 2pq = 2p(1-p)$$

A freq de Δ's Aa na proxima geraçã depende apenas da freq inicial de alelos A

$$f'_{aa} = \frac{f_{Aa}^2}{4} + f_{Aa} f_{aa} + f_{aa}^2$$

$$= \left(\frac{1}{2} f_{Aa}\right)^2 + \cancel{2}\frac{1}{2} f_{Aa} f_{aa} + f_{aa}^2$$

$$= \left(\underbrace{\frac{1}{2} f_{Aa} + f_{aa}}_{q}\right)^2 = q^2$$

A freq de Δ's aa na proxima geração depende apenas da freq alélica inicial a

Freq alélica na próxima geração:

$$p' = \frac{2N f_{AA}' + N f_{Aa}'}{2N} = f_{AA}' + \frac{1}{2} f_{Aa}'$$

$$= p^2 + \frac{1}{\cancel{2}} \cancel{2} pq =$$

$$= p \underbrace{(p + q)}_{1} = p$$

$$\boxed{p' = p = \bar{p}}$$

Equilíbrio

$$q' = \frac{2\cancel{N} f_{aa}' + \cancel{N} f_{Aa}'}{2\cancel{N}} = \underbrace{f_{aa}'}_{} + \frac{1}{2} f_{Aa}'$$

$$= q^2 + \frac{1}{\cancel{2}}\cancel{2}pq$$

$$= q(\underbrace{q+p}_{1}) = q$$

$$\boxed{q' = q = \bar{q}}$$

Equíbrio

Quebrando premissas do modelo de HW:

→ há SN

genótipos ≠s ⇒ ≠s aptidões

$\bar{w} = p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa}$

	AA	Aa	aa
freq juvenis	p^2	$2pq$	q^2
sobrevivem/reproduzem c/ diferentes aptidões	w_{AA}	w_{Aa}	w_{aa}
freq relativa nos adultos	$p^2 w_{AA}$	$2pq w_{Aa}$	$q^2 w_{aa}$
freq dos adultos	$\frac{p^2 w_{AA}}{\bar{w}}$	$\frac{2pq w_{Aa}}{\bar{w}}$	$\frac{q^2 w_{aa}}{\bar{w}}$

Σ freq nos adultos: $\frac{p^2 w_{AA}}{\bar{w}} + \frac{2pq w_{Aa}}{\bar{w}} + \frac{q^2 w_{aa}}{\bar{w}}$

$$= \frac{p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa}}{\bar{w}} = \frac{\bar{w}}{\bar{w}} = 1$$

O que acontece c/ as freq alélicas na próxima geração?

$$p_{t+1} = p'$$

$$q_{t+1} = q'$$

$$p' = \underbrace{\frac{p^2 w_{AA}}{\bar{w}}}_{f_{AA}'} + \underbrace{\frac{1}{\cancel{2}} \frac{\cancel{2} pq\, w_{Aa}}{\bar{w}}}_{\frac{1}{2} f_{Aa}'} = \frac{\cancel{p}}{\bar{w}} \left(p w_{AA} + q w_{Aa} \right)$$

$$q' = \underbrace{\frac{q^2 w_{aa}}{\bar{w}}}_{f_{aa}'} + \underbrace{\frac{1}{\cancel{2}} \frac{\cancel{2} pq\, w_{Aa}}{\bar{w}}}_{\frac{1}{2} f_{Aa}'} = \frac{\cancel{q}}{\bar{w}} \left(q w_{aa} + p w_{Aa} \right)$$

$$W_{AA}/W_{Aa} = \frac{W_{AA}}{W_{Aa}} = 1-s$$

$$W_{Aa}/W_{Aa} = 1 = 1$$

$$W_{aa}/W_{a} = \frac{W_{aa}}{W_{Aa}} = 1-t$$

s e $t < 0 \Rightarrow$ AA (aa) são $\oplus$ aptos que Aa

s e $t > 0 \Rightarrow$ AA (aa) são $\ominus$ aptos que Aa

Equilibrio: $p_{t+1} = p_t = \bar{p}$

$$p' = p = \bar{p}$$

$$p' = \frac{p\,(p w_{AA} + q w_{Aa})}{\bar{w}}$$

$$\bar{p} = \frac{\bar{p}\,(\bar{p} w_{AA} + \bar{q} w_{Aa})}{\bar{w}} \rightarrow \bar{p}\,\bar{w} = \bar{p}\,(\bar{p} w_{AA} + \bar{q} w_{Aa})$$

$$\bar p\,(\bar p\, w_{AA} + \bar q\, w_{Aa}) - \bar p\,\bar w = 0$$

$$\bar p\,\left[\bar p\, w_{AA} + \bar q\, w_{Aa} - \bar w\right] = 0$$

$$\bar p^2 \overset{1-s}{w_{AA}} + 2\bar p\bar q \overset{1}{w_{Aa}} + \bar q^2 \overset{1-t}{w_{aa}}$$

$$\bar p = 0 \qquad \bar p \overset{1-s}{w_{AA}} + \overset{1-\bar p}{\bar q} \overset{s}{w_{Aa}} - \bar w = 0$$

$$\bar p^2 + 2\bar p\bar q + \bar q^2 = (\bar p + \bar q)^2 = (1)^2$$

$$\bar p\,(1-s) + (1-\bar p) - \left[\bar p^2(1-s) + 2\bar p\bar q + \bar q^2(1-t)\right] = 0$$

$$\bar p\,(1-s) + (1-\bar p) - \left[1 - \bar p^2 s - \bar q^2 t\right] = 0$$

$$\cancel{\bar p} - \bar p s + \cancel{1} - \cancel{\bar p} + \bar p^2 s + \bar q^2 t - \cancel{1} = 0$$

$$-\bar p s + \bar p^2 s + (1-\bar p)^2 t = 0$$

$$-\bar p s\,(1-\bar p) + (1-\bar p)^2 t = 0$$

$$\underbrace{(1-\bar p)}_{\bar p = 1}\Big[\underbrace{-\bar p s + (1-\bar p)t}_{-\bar p s + t - \bar p t = 0}\Big] = 0$$

$$t = \bar p s + \bar p t$$

$$\bar p\,(t+s) = t$$

$$\bar p = \frac{t}{s+t}$$

3 pontos de equilíbrio: $\bar{p} + \bar{q} = 1$

$\bar{q} = 1 \quad \bar{p} = 0 \longrightarrow$ pop é toda aa

$\bar{q} = 0 \quad \bar{p} = 1 \longrightarrow$ pop é toda AA

$\bar{q} = \dfrac{s}{s+t} \quad \bar{p} = \dfrac{t}{s+t} \longrightarrow$ pop é composta por AA Aa e aa

$$p_{t+1} = f(p_t) \qquad \left.\frac{df}{dp}\right|_{\bar{p}} \qquad \begin{cases} \left|\frac{df}{dp}\right|_{\bar{p}} < 1 \rightarrow \text{estável} \\ \left|\frac{df}{dp}\right|_{\bar{p}} > 1 \rightarrow \text{instável} \end{cases}$$

$$p' = f(p) \longrightarrow \frac{df}{dp}$$

$$p' = \frac{p\,(p\overset{1-s}{W_{AA}} + q\overset{1}{W_{Aa}})}{\bar{W}}$$

$$\bar{W} \rightarrow p^2 \overset{1-s}{W_{AA}} + 2pq\overset{1}{W_{Aa}} + q^2 \overset{1+t}{W_{aa}}$$

$$f = \frac{p\left(p(1-s) + (1-p)\right)}{p^2(1-s) + 2pq + q^2(1-t)} =$$

$$= \frac{p\left[\cancel{p} - ps + 1 - \cancel{p}\right]}{\underbrace{p^2} - p^2 s + \underbrace{2pq} + \underbrace{q^2} - q^2 t} = \frac{p(-ps+1)}{1 - p^2 s - q^2 t} =$$

$$q^2 \downarrow (1-p)^2 \downarrow 1-2p+p^2$$

$$= \frac{-p^2 s + p}{1 - p^2 s - t + 2pt - p^2 t} \quad \begin{matrix} g \\ h \end{matrix}$$

$$g = -p^2 s + p$$

$$h = \frac{1}{1 - p^2 s - t + 2pt - p^2 t} = \left(1 - p^2 s - t + 2pt - p^2 t\right)^{-1}$$

$$\frac{df}{dp} = \frac{dg}{dp} \cdot h + g \frac{dh}{dp}$$

$$= \frac{-2ps + 1}{1 - p^2 s - t + 2pt - p^2 t} - \frac{(-p^2 s + p)\left[-2ps + 2t - 2pt\right]}{(1 - p^2 s - t + 2pt - p^2 t)^2}$$

$$\frac{df}{dp} = \frac{(-2ps+1)\left[1-p^2s-t+2pt-p^2t\right]+(p^2s-p)(-2ps+2t-2pt)}{(1-p^2s-t+2pt-p^2t)^2}$$

$$\left.\frac{df}{dp}\right|_{\bar{p}=0} = \frac{1\left[1-t\right]+0\,(2t)}{(1-0-t+0-0)^2} = \frac{1-t}{(1-t)^2} = \frac{1}{(1-t)}$$

$$\left|\frac{df}{dp}\right|_{\bar{p}=0} = \left|\frac{1}{1-t}\right| \begin{cases} <1 \rightarrow \text{estável} \\ >1 \rightarrow \text{instável} \end{cases}$$

$$\left|\frac{1}{1-t}\right| < 1 \qquad \bar{p} = 0 \qquad \begin{array}{l} t < 0 \to \text{Estável} \\ t > 2 \to \text{Estável} \end{array}$$

$$0 < t < 2 \to \left|\frac{1}{1-t}\right| > 1 \to \bar{p} = 0 \text{ Instável}$$

$$\bar{p} = 1 \qquad \left.\frac{df}{dp}\right|_{\bar{p}=1}$$

$$\left.\frac{df}{dp}\right|_{\bar{p}=1} = \frac{(1-2s)(1-s) + (s-1)(-2s)}{(1-s)^2} =$$

$$= \frac{(1-2s)(1-s) - (1-s)(-2s)}{(1-s)^2} =$$

$$= \frac{(1-s)\left[1-\cancel{2s}+\cancel{2s}\right]}{(1-s)^2} = \frac{1-s}{(1-s)^2} = \frac{1}{1-s}$$

$$\left.\frac{df}{dp}\right|_{\bar{p}=1} = \frac{1}{1-s} \quad \begin{cases} s<0 \text{ ou} \\ s>2 \rightarrow \text{Estável} \\ 0<s<2 \rightarrow \text{instável} \end{cases}$$

Desafio ponto de eq $\bar{p} = \dfrac{t}{s+t}$

estabilidade

Quebrando premissa da ausência de mutações:

$\mu: A \longrightarrow a$

$p_{t+1} = f(p_t)$

$p' \qquad\qquad p$

$p' = p - \mu p$

$p' = \underbrace{(1-\mu)} p$

$p_{t+1} = R\, p \rightsquigarrow p_t = R^t p_0 \rightarrow p_t = (1-\mu)^t p$

$e^{[\ln(1-\mu)]t}$

$q' = q + \mu p$

$q' = q + \mu(1-q)$

$= q + \mu - \mu q$

$q' = q(1-\mu) + \mu$

p no tempo longo deve ser $= 0$

$p = 0$ $\qquad$ $q = 1$

$\mu : A \to a$ $\qquad$ $\nu : a \to A$

$$p' = p_{t+1} = (1-\mu)\, p_t + \nu q_t$$

$$= (1-\mu)\, p_t + \nu (1 - p_t)$$

$$= (1-\mu)\, p_t + \nu - p_t \nu$$

$$p_{t+1} = (1-\mu-\nu)\, p_t + \nu$$

Equilibrio

$$p_{t+1} = p_t = \bar{p}$$

$$\bar{p} = (1 - \mu - \nu)\bar{p} + \nu \qquad f = (1-\mu-\nu)p + \nu$$

$$\bar{p} - (1 - \mu - \nu)\bar{p} = \nu$$

$$\bar{p}(\cancel{1} - \cancel{1} + \mu + \nu) = \nu$$

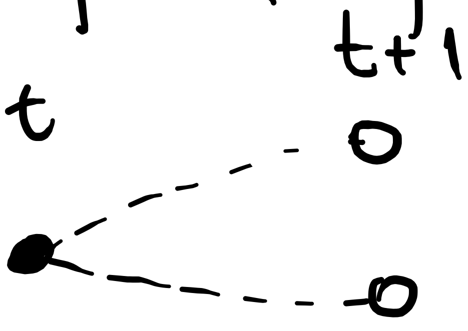
$$\boxed{\bar{p} = \frac{\nu}{\mu + \nu}} \qquad \bar{q} = \frac{\mu}{\mu + \nu}$$

$$\frac{df}{dp} = 1 - \underbrace{\mu - \nu}_{\text{mto pequenos pq são taxas mutações}}$$

c/ certeza $|1 - \mu - \nu| < 1$ então $\bar{p} = \frac{\nu}{\mu + \nu}$ é estável

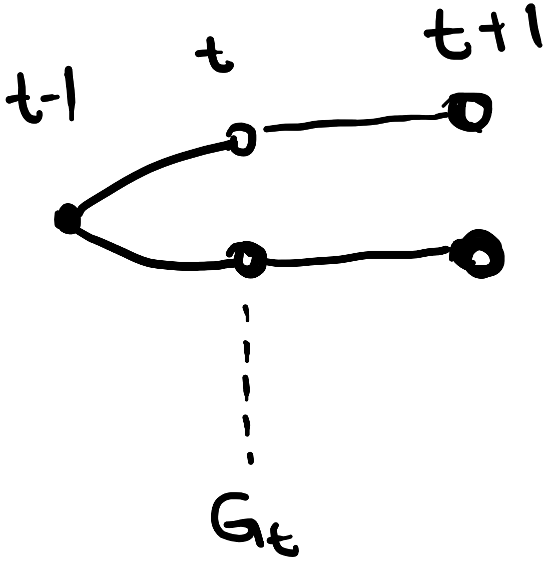
NΔ's - 2N alelos

Populações pequenas:



Prob de 2 alelos no tempo t+1 terem vindos de um mesmo alelo original no tempo t?

$$\frac{1}{2N}$$



$$\underbrace{\left(1-\frac{1}{2N}\right)}_{\text{prob de 2 alelos terem origens} \neq \text{s}} G_t$$

G_t = prob de 2 alelos ≠s terem mesma origem no tempo t

prob de 2 alelos terem origens ≠s

Prob de 2 alelos ≠s terem mesma origem 2 instantes de tempo atrás

$$G_{t+1} = \underbrace{\frac{1}{2N}}_{\text{prob de terem a mesma origem no instante de tempo anterior}} + \underbrace{\left(1 - \frac{1}{2N}\right) G_t}_{\text{prob de terem mesma origem em 2 instants de tempo atrás}}$$

G – grau de homozigosidade – grau de endogamia

$H = 1 - G$ $\quad$ $H =$ grau de heterozigosidade

$$H_{t+1} = 1 - G_{t+1}$$

$$H_{t+1} = \left(1 - \frac{1}{2N}\right) - \left(1 - \frac{1}{2N}\right)(1 - H_t)$$

$$H_{t+1} = \left(1 - \frac{1}{2N}\right)\left(\cancel{1} - \cancel{1} + H_t\right)$$

$$H_{t+1} = \underbrace{\left(1 - \frac{1}{2N}\right)}_{R} H_t \longrightarrow H_t = \left(1 - \frac{1}{2N}\right)^{t} H_0$$

$$H_t = H_0 \, e^{\ln\left(1-\frac{1}{2N}\right) t}$$

$$\ln(1+x) \sim x$$

$$\ln\left(1-\frac{1}{2N}\right) \sim -\frac{1}{2N}$$

$$H_t \approx H_0 \, e^{-\frac{1}{2N} t}$$

$$\frac{H_t}{H_0} \approx e^{-t/2N}$$

$$\ln \frac{H_t}{H_0} = \frac{-t}{2N}$$

$$2N = \frac{-t}{\ln \frac{H_t}{H_0}}$$

$$\boxed{N = -\frac{1}{2} \frac{t}{\ln H_t/H_0} < \frac{1}{2} \frac{t}{\ln H_0/H_t}}$$

$$N = \frac{1}{2} \frac{t}{\ln(H_0/H_t)}$$ → tamanho efetivo da pop.

se $H_t < H_0$ (perda de diversidade)

$\Rightarrow \ln H_0/H_t > 1 \Rightarrow N_{efetivo}$ vai ser cada vez menor

$H_t \approx H_0 e^{-\frac{1}{2N}t}$

$H_t = 0$ N pqno

$H_t = H_0$ N gde ($N \to \infty$)